

© ГАЙДУК А.В., БИЗУНОК Н.А., 2013

## ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КОМБИНАЦИИ АМИТРИПТИЛИНА И ВЕНЛАФАКСИНА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

ГАЙДУК А.В., БИЗУНОК Н.А.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
кафедра фармакологии

**Резюме.** Актуальность поиска синергичных комбинаций антидепрессантов определяется тем, что результативность монотерапии депрессивных расстройств недостаточно высока, и в качестве одной из наиболее перспективных тактик её повышения рассматривается комбинированное применение антидепрессантов различных групп. Настоящая работа посвящена изучению фармакодинамического потенциала комбинации ТЦА амитриптилина и ИОЗСиН венлафаксина в условиях неизбежного авersive воздействия.

В тесте «подвешивание за хвост» на мышах линии C57Bl/6 и тесте «вынужденное плавание» на крысах линии Wistar установлено дозозависимое синергичное действие амитриптилина и венлафаксина на поведение животных, зависящее от моноаминергической нейротрансмиссии.

Комбинация амитриптилина с венлафаксином является перспективной для дальнейшего изучения с целью последующего использования в качестве нового антидепрессивного средства комбинированного состава.

**Ключевые слова:** антидепрессант, комбинация, амитриптилин, венлафаксин.

**Abstract.** Effective treatment of patients with depression remains an urgent need in psychiatry and one of the most promising strategies for increasing therapeutic efficacy is the use of synergic antidepressants combination. The purpose of the present study was to estimate pharmacodynamic potential of TCA amitriptyline and SNRI venlafaxine combination in the conditions of non-avoided aversive impact.

In tail suspension test (TST) carried out on male C57Bl/6 mice and in forced swimming test (FST) carried out on male Wistar rats we determined dose-dependent synergic effect of amitriptyline and venlafaxine combination on animals' behavior dependent on monoaminergic neurotransmission.

Combination of amitriptyline with venlafaxine is needed for subsequent studies with the purpose of future using as a new combined antidepressant drug.

**Keywords:** antidepressant, combination, amitriptyline, venlafaxine.

**Д**епрессивное расстройство – широко распространенное, гетерогенное психическое заболевание, манифестацию которого определяет совокупность

генетических, эпигенетических, средовых, социальных и личностных факторов. В настоящее время предпочтительной тактикой лечения впервые диагностированной депрессии является монотерапия антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в течение 4-8 недель. По современным диагностическим критериям результативным такое лечение оказывается

**Адрес для корреспонденции:** 220016, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра фармакологии. Моб.тел.: +375 (29) 253-47-84. e-mail: avg-17@yandex.ru – Гайдук Александр Владимирович.

у 50-60% пациентов, полной клинической ремиссии достигает только 25-30% пациентов. При этом побочные эффекты СИОЗС являются причиной отказа от лечения в 10-15% случаев [1].

В связи с этим значительные усилия направлены на разработку более эффективных и безопасных антидепрессивных лекарственных средств и новых алгоритмов фармакотерапии депрессивных расстройств. Одним из наиболее перспективных подходов является комбинированное применение антидепрессантов, обладающих синергичными влияниями в отношении усиления моноаминергической нейротрансмиссии в различных отделах головного мозга [2]. Фармакологический синергизм – это явление взаимного повышения эффективности лекарственных средств при их совместном применении по сравнению с применением изолированным. Он оправдывает назначение комбинации антидепрессантов с позиций результативности лечения, и позволяет уменьшить дозы каждого из компонентов, что минимизирует побочные эффекты и токсические риски фармакотерапии [3].

Многочисленные научные работы в области психофармакологии посвящены изучению отдельных соединений и комбинаций веществ, влияющих на несколько ключевых нейротрансмиттерных моноаминергических систем (серотонинергическую, норадренергическую и дофаминергическую), нарушения в которых приводят к развитию симптомов депрессии [4]. На основе современных представлений о патогенезе депрессии предполагается, что стратегии, в основе которых лежит воздействие на несколько кортиколимбических нервных контуров, будут более эффективными у большинства пациентов, чем избирательно действующие агенты. Кроме того, фармакологические соединения, имеющие комплементарные паттерны действия, могут контролировать одновременно не только значительную часть симптомов депрессии, но и симптомов часто сопутствующих коморбидных

состояний, таких как когнитивный дефицит, десинхроноз, житация и боль [2]. И наконец, установлено, что клинические преимущества перед монотерапией имеет совместное назначение СИОЗС с лекарственными средствами других фармакологических групп, усиливающими тем или иным образом моноаминергическую нейротрансмиссию [5,6].

Настоящая работа посвящена экспериментальному изучению психотропных эффектов комбинации трициклического соединения (ТЦА) амитриптилина и лекарственного средства из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСиН) венлафаксина.

## Методы

Изучение психотропных эффектов амитриптилина, венлафаксина и их комбинации выполнено в тестах, традиционно используемых в психофармакологии для первичного отбора антидепрессантов – тесте «вынужденное плавание» (тест Порсольта, Forced Swimming Test (FST)) и тесте «подвешивание за хвост» (Tail Suspension Test (TST)). Антидепрессивное действие в них оценивают по сокращению продолжительности периодов иммобильности животных («периодов отчаяния») в неизбежных авersive ситуациях [7]. Изучение индивидуальных и сочетанных влияний антидепрессантов на двигательную активность животных выполнено в тесте «открытое поле» (Open Field Test (OFT)).

Эксперименты выполнены на 2-х видах лабораторных животных, линии которых традиционно используются в названных испытаниях – крысы линии Wistar, мыши линии C57Bl/6 [7, 8]. Животные содержались в стандартных условиях вивария с 12-часовым искусственным освещением (с 8.00 до 20.00), имели свободный доступ к воде и пище.

Организация работы соответствовала международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных [9], требованиям Надлежа-

щей лабораторной практики (GLP) [10], рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) изучению антидепрессантов [11] и методическим принципам комбинаторной фармакологии [3].

Реагенты и субстанции: амитриптилин (Н. Lundbeck A/S, Дания), венлафаксин (EGIS PLC, Венгрия). Испытуемые соединения вводили в желудок через зонд в виде суспензии на 1%-ном крахмальном геле в объеме 5 мл/кг веса (крысы) и 20 мл/кг веса (мыши), животные контрольных групп получали эквивалентное количество растворителя.

Тест «вынужденное плавание» (тест Порсольты, FST) выполняли на 42 крысах-самцах линии Wistar массой 180-250 г, разделенных на 7 групп (в каждой группе  $n=6$ ). Тест состоял из двух сессий. В первую сессию («претест») животных поочередно на 15 минут помещали в прозрачный стеклянный цилиндр высотой 50 см и диаметром 20 см, заполненный водой на 13 см (температура воды  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ). Через 24 часа (вторая сессия) животных помещали в тот же цилиндр на 5 минут («тест») и регистрировали суммарное время иммобильности [7]. Испытуемые соединения вводили 3-кратно – за 1 сутки, 4 часа и 1 час до сеанса тестирования в дозах, которые находятся в диапазоне эффективных для крыс: амитриптилин – 15 и 45 мг/кг, венлафаксин – 15 и 45 мг/кг [7, 12]. Комбинацию испытывали на двух дозовых уровнях, содержащих по 15 и по 45 мг/кг каждого из антидепрессантов.

Тест «подвешивание за хвост» (TST) выполняли на 42 мышах-самцах линии C57Bl/6 массой 18-24 г, разделенных на 7 групп (в каждой группе  $n=6$ ). В работе использовали установку, позволяющую обеспечить стандартные условия выполнения теста [13]. Тестирование продолжалось 6 минут с регистрацией суммарного времени иммобильности. Исследуемые соединения вводили за 1 час до теста в дозах, находящихся в диапазоне эффективных для мышей: амитриптилин – 7 и 21 мг/кг, венлафаксин – 7 и 21 мг/кг [14]. Комбинацию испытывали на двух дозовых уровнях, со-

держащих по 7 и по 21 мг/кг каждого из антидепрессантов.

Тест «открытое поле» выполняли на 42 мышах-самцах линии C57Bl/6 массой 18-24 г, разделенных на 7 групп (в каждой группе  $n=6$ ). Для выполнения теста использовали установку, пол которой ( $50 \times 50$  см) разделен на 25 квадратов равных размеров, высота стенок 40 см. Двигательную активность животных оценивали по количеству пересеченных квадратов. Длительность сеанса тестирования составляла 5 мин. Амитриптилин и венлафаксин при изучении индивидуальных и комбинированных эффектов назначали в дозах 21 мг/кг за 1 час до теста.

При проведении тестов осуществлялась непрерывная видеозапись с целью последующей верификации результатов.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием ППП Statistica 6.1. Для оценки различий показателей опытных и контрольных групп использовали непараметрические методы статистического анализа (ранговый дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису и тест Манна-Уитни), различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Анализ фармакодинамического взаимодействия антидепрессантов выполняли по методу T.Chou [3] при помощи специально разработанного интерактивного алгоритма. Взаимодействие лекарственных средств оценивали по значению комбинаторного индекса (CI), который рассчитывался по формуле:

$$CI = \sum_{j=1}^n \frac{(D)_j}{(D_x)_j}$$

где  $(D)_j$  – доза лекарственного средства, оказывающая эффект определенной силы при комбинированном назначении;  $(D_x)_j$  – доза лекарственного средства, оказывающая аналогичный эффект при индивидуальном назначении.

Значения комбинаторного индекса трактовали в соответствии со следующей шкалой:  $<0,1$  – очень сильный синергизм (5+); 0,1-0,3 – сильный синергизм (4+); 0,3-

0,7 – синергизм (3+); 0,7-0,85 – умеренный синергизм (2+); 0,85-0,9 – слабый синергизм (1+); 0,9-1,1 – аддитивный эффект (0); 1,1-1,2 – слабый антагонизм (1-); 1,2-1,45 – умеренный антагонизм (2-); 1,45-3,3 – антагонизм (3-); 3,3-10,0 – сильный антагонизм (4-); >10 – очень сильный антагонизм (5-).

Индекс снижения дозы (DRI) компонентов комбинации рассчитывали по формуле:

$$DRI_j = \frac{(D_x)_j}{(D)_j}$$

Значение DRI показывает, во сколько раз можно снизить дозу каждого компонента в комбинации для достижения эффекта, сопоставимого с индивидуальным действием компонента.

## Результаты

Индивидуальное и сочетанное действие amitriptилина, венлафаксина и их комбинации на поведение крыс в тесте «вынужденное плавание» представлено на рисунке 1. В контрольной группе животных время иммобильности составило 252 с (186-278). Венлафаксин в испытанных дозах (15 мг/кг и 45 мг/кг) и amitriptилин в дозе 15мг/кг не оказывали значительного влияния на регистрируемый параметр: 235 с (197-289), 261 с (189-290) и 227 с (205-287), соответственно ( $p>0,05$ ). ТЦА в дозе 45мг/кг сокращал время иммобильности на четверть по отношению к контролю – до 184 с (151-213) ( $p<0,05$ ). При введении комбинации «15мг/кг amitriptилина + 15 мг/кг венлафаксина» время иммобильно-

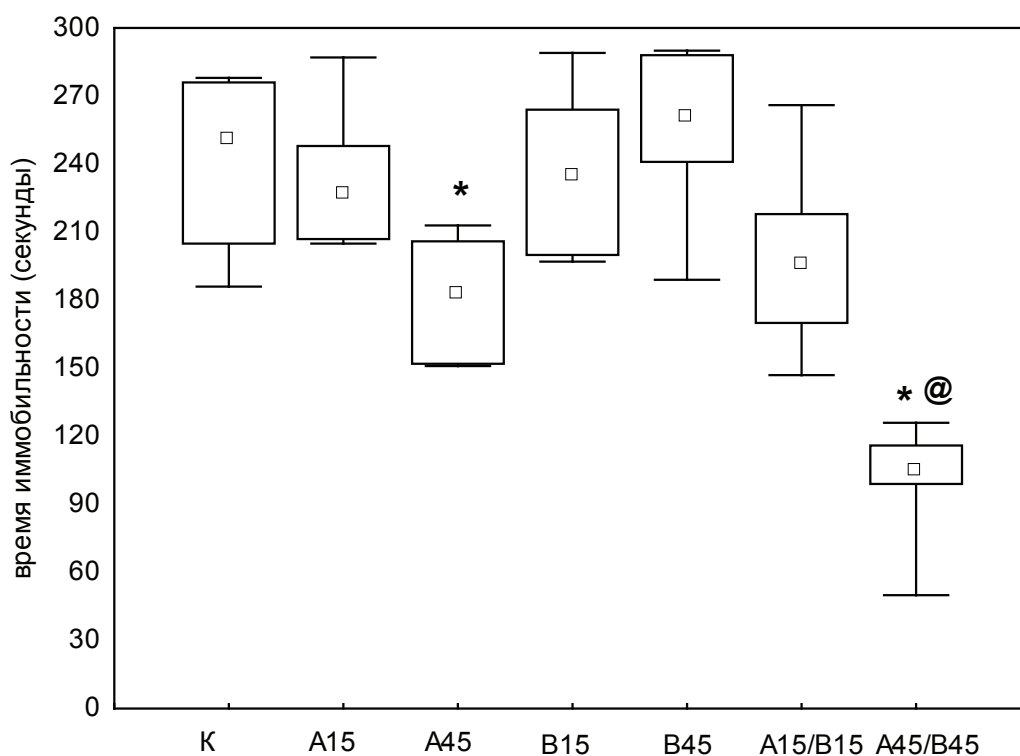


Рис. 1. Индивидуальное и комбинированное действие amitriptилина и венлафаксина у крыс линии Wistar в тесте Порсолта по критерию «продолжительность иммобильности».

Примечание: результаты представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (25-75%), минимальных и максимальных значений ( $n=6$ ).

К – контроль; A15 и A45 – amitriptилин в дозах 15 и 45 мг/кг; B15 и B45 – венлафаксин в дозах 15 и 45 мг/кг; A15/B15 – комбинация amitriptилина (15 мг/кг) и венлафаксина (15 мг/кг); A45/B45 – комбинация amitriptилина (45 мг/кг) и венлафаксина (45 мг/кг); \* – различия достоверны по сравнению с контролем, @ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей amitriptилин (45 мг/кг) (U-критерий Манна-Уитни,  $p<0,05$ ).

сти животных существенно не отличалось от контрольного показателя – 197 с (147-266) ( $p>0,05$ ). В группе, получавшей более высокие дозы антидепрессантов «45 мг/кг амитриптилина + 45 мг/кг венлафаксина», оно снизилось более чем в два раза и составило 105 с (50-126) ( $p<0,05$ ), достоверно отличаясь от группы, получавшей ТЦА в соответствующей дозе.

Действие амитриптилина, венлафаксина и их комбинации на поведение мышей в тесте «подвешивание за хвост» представлены на рисунке 2. В контрольной группе животных время иммобильности составило 148 с (106-183). Оба антидепрессанта и амитриптилин (7 и 21 мг/кг) и венлафаксин

(7 и 21 мг/кг) дозозависимо уменьшали регистрируемый параметр - 95 с (76-123), 49 с (29-75), 80 с (62-103) и 49 с (33-78), соответственно ( $p<0,05$ ). Комбинация антидепрессантов «7 мг/кг амитриптилина + 7 мг/кг венлафаксина» снижала время иммобильности животных до 79 с (39-94) ( $p<0,05$ ), что было сопоставимо с индивидуальными эффектами компонентов. При назначении комбинации «21 мг/кг амитриптилина + 21 мг/кг венлафаксина» время иммобильности уменьшилось в 7 раз в сравнении с контролем и составило 21 с (15-38), достоверно отличаясь от аналогичных показателей для групп, получавших и ТЦА, и ИОЗСиН в соответствующих дозах ( $p<0,05$ ).

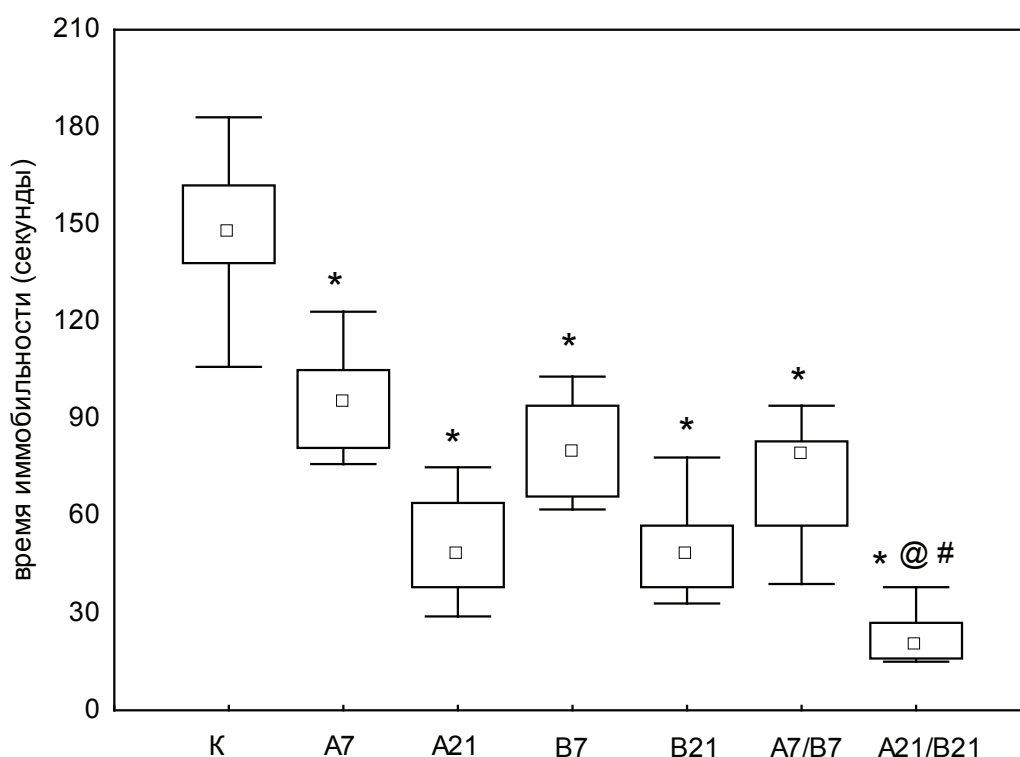


Рис. 2. Индивидуальное и комбинированное действие амитриптилина и венлафаксина в тесте «подвешивание за хвост» (TST) у мышей линии C57Bl/6 по критерию «продолжительность иммобильности».

Примечание: результаты представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (25-75%), минимальных и максимальных значений ( $n=6$ ).

К – контроль; A7 и A21 – амитриптилин в дозах 7 и 21 мг/кг; B7 и B21 – венлафаксин в дозах 7 и 21 мг/кг; A7/B7 – комбинация амитриптилина (7 мг/кг) и венлафаксина (7 мг/кг); A21/B21 – комбинация амитриптилина (21 мг/кг) и венлафаксина (21 мг/кг); \* – различия достоверны по сравнению с контролем, @ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей амитриптилин (21 мг/кг), # – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей венлафаксин (21 мг/кг) (U-критерий Манна-Уитни,  $p<0,05$ ).



Расчет результата взаимодействия, выполненный по методу Т. Chou, показал, что в диапазоне доз, обеспечивающих при индивидуальном назначении устойчивый 65% эффект ( $\sim ED_{65}$ ) в тесте «подвешивание за хвост», амитриптилин и венлафаксин демонстрируют фармакологический синергизм и при их совместном назначении для достижения аналогичного эффекта дозы каждого из антидепрессантов могут быть снижены более чем в 2 раза (табл. 1).

В тесте «открытое поле» амитриптилин, венлафаксин и их комбинация не оказывали значимого влияния на двигательную активность животных при назначении в дозах по 21 мг/кг, эффективных в TST (табл. 2).

## Обсуждение

В настоящей экспериментальной работе представлены результаты изучения психотропных эффектов комбинации эталонного трициклического соединения амитриптилина с лекарственным средством из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина венлафаксином. Оба антидепрессанта нарушают работу белков-переносчиков серотонина и норадреналина, препятствуя обратному нейрональному захвату этих медиаторов. Результатом является повышение внеклеточных уровней биогенных аминов в ЦНС и усиление серотонинергической и норадренергической нейротрансмиссии. Кроме того, амитриптилин и вен-

Таблица 1

### Фармакодинамическое взаимодействие амитриптилина и венлафаксина на уровне E65 (метод Т. Chou)

Соединение	Доза (мг/кг)	CI		DRI		Сила и направленность взаимодействия	Результат
		М	ДИ <sub>95</sub>	М	ДИ <sub>95</sub>		
Амитриптилин	21	0,74	0,49/0,99	2,47	1,67/3,27	++	Умеренный синергизм
Венлафаксин	21			3,91	2,04/5,77		

Примечание: М – усредненное значение показателя, ДИ95 – 95 % доверительный интервал.

Таблица 2

### Индивидуальное и комбинированное действие амитриптилина и венлафаксина в тесте «открытое поле» (OFT) у мышей линии C57Bl/6 по критерию «количество посещенных квадратов»

Группа	Доза (мг/кг)	Количество посещенных квадратов
Контроль	-	136 (117-149)
Амитриптилин	21	143 (111-151)
Венлафаксин	21	144 (135-154)
Комбинация амитриптилин венлафаксин	21	131 (106-155)
	21	

Примечание: результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-75%).

лафаксин повышают уровень дофамина в префронтальной коре, нарушения моноаминергической нейротрансмиссии в которой критичны для развития симптомов депрессии. В префронтальной коре отсутствуют белки-переносчики дофамина, а их функцию выполняют транспортные белки норадреналина, поэтому нарушение работы этих белков ведет к одновременному приросту концентраций норадреналина и дофамина.

Кроме того, амитриптилин является антагонистом 5-НТ<sub>2</sub>-серотониновых рецепторов. При блокаде этих рецепторов на ГАМК-ергических нейронах ствола мозга устраняются тормозные влияния на норадренергические и дофаминергические нейроны, что также обеспечивает повышение концентрации норадреналина и дофамина в синапсах префронтальной коры

За счет вышеописанных молекулярных механизмов действия амитриптилин и венлафаксин восстанавливают моноаминергическую нейротрансмиссию в головном мозге, устраняя при этом депрессивную симптоматику [1, 2].

Результаты клинического изучения амитриптилина позволяют признать его самым эффективным антидепрессантом XX века [15]. Несмотря на высокую эффективность, он в настоящее время не является препаратом первого ряда при лечении депрессивных расстройств, поскольку обладает широким спектром побочных и токсических эффектов, к которым относятся: со стороны центральной нервной системы – седация, спутанность сознания, галлюцинации, экстрапирамидные нарушения, тремор, судороги, кома; со стороны сердечно-сосудистой системы – ортостатический коллапс, аритмии, остановка сердца; со стороны вегетативной нервной системы – нарушение зрения, затруднение мочеиспускания, констипация; увеличение массы тела [1, 2, 16].

В отличие от амитриптилина венлафаксин, наряду с СИОЗС, в последнее десятилетие используется как средство первого ряда в лечении впервые выявленных депрессивных расстройств. Его анти-

депрессивная эффективность превышает таковую средств, избирательно действующих на серотонинергическую нейротрансмиссию [17]. Профиль же безопасности венлафаксина уступает профилю СИОЗС и характеризуется значительным количеством побочных эффектов. Наиболее значимыми из них являются: со стороны центральной нервной системы – головная боль, бессонница, жажда, тремор; со стороны сердечно-сосудистой системы – тахикардия, повышение артериального давления; со стороны пищеварительной системы – тошнота, рвота, констипация; со стороны половой системы – нарушения эякуляции, эрекции, аноргазмия, снижение либидо [1, 2, 16].

Комбинация амитриптилина с венлафаксином интересна не только в отношении синергизма по антидепрессивному действию, но и с позиций уменьшения в этом случае назначаемых доз антидепрессантов, что позволит сократить количество и уменьшить тяжесть побочных эффектов им присущих.

В двух поведенческих тестах - тесте «вынужденное плавание» (FST) и тесте «подвешивание за хвост» (TST), выполненных на 2-х видах лабораторных животных, осуществлено сравнительное изучение индивидуального и комбинированного действия амитриптилина и венлафаксина.

В TST как амитриптилин, так и венлафаксин дозозависимо уменьшали общее время иммобильности мышей. При комбинированном применении установлено, что антидепрессанты усиливают эффекты друг друга. При анализе фармакодинамических взаимодействий изучаемых соединений по методике Т.Сhou установлен синергизм по психотропному эффекту на уровне ED<sub>65</sub> (21 мг/кг амитриптилина + 21 мг/кг венлафаксина).

При этом результаты, полученные в тесте «открытое поле», позволяют исключить возможность неспецифического активирующего влияния антидепрессантов и их комбинации на локомоторную активность мышей линии C57Bl/6 в испытанных дозах. На этом основании можно конста-

тировать, что увеличение двигательной активности животных в тесте «подвешивание за хвост» (уменьшение общего времени иммобильности) обусловлено непосредственно психотропными эффектами (антидепрессивным действием) amitriptилина и венлафаксина.

Что касается FST у крыс, то меньшую «чувствительность» этого теста можно объяснить как межвидовыми вариациями биологического ответа, так и тем обстоятельством, что формирующаяся в FST габитуация маскирует антидепрессивное действие amitriptилина и венлафаксина [18]. Тем не менее, в названном тесте установлено, что венлафаксин потенцирует действие amitriptилина.

На основании имеющихся в настоящее время данных о фармакодинамическом профиле испытанных антидепрессантов, синергизм amitriptилина и венлафаксина можно объяснить одновременным усилением влияний трех ключевых моноаминергических систем – серотониновой, норадреналиновой и дофаминовой. Такая комбинация потенциально способна нивелировать абсолютное большинство симптомов депрессивного расстройства. Вероятно, она могла бы использоваться для фармакотерапии впервые манифестирующей эндогенной депрессии, эффективное купирование которой является залогом долгосрочного благоприятного течения этого хронического заболевания. [2].

На основании полученных результатов можно констатировать, что комбинация ТЦА amitriptилина с ИОЗСиН венлафаксином является перспективной для дальнейшего изучения с позиции разработки новых антидепрессивных средств комбинированного состава и новых алгоритмов лечения пациентов, страдающих депрессивными расстройствами.

### Заключение

1. В тестах «подвешивание за хвост» на мышах линии C57Bl/6 и «вынужденное плавание» на крысах линии Wistar установлено дозозависимое синергичное

действие amitriptилина и венлафаксина, оцениваемое по критериям экспериментальной психофармакологии как антидепрессивное.

2. Комбинация amitriptилина и венлафаксина является перспективной для дальнейшего изучения с позиции разработки новых антидепрессивных средств комбинированного состава, а также новых алгоритмов лечения пациентов, страдающих депрессивными расстройствами.

### Литература

1. Schatzberg, A.F. The american psychiatric publishing textbook of psychopharmacology / A.F. Schatzberg, C.B. Nemeroff 3rd ed. - Washington, DC: American Psychiatric Press, 2010. – 1858 p.
2. Stahl, S.M. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications / S.M. Stahl 3rd ed. – UK, Cambridge: Cambridge University Press, 2008. – 1117 p.
3. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies / T. Chou // Pharmacological reviews. - 2006. - V. 58. - P. 621-681.
4. Dual- and triple-acting agents for treating core and co-morbid symptoms of major depression: novel concepts, new drugs / M.J. Millan // Neurotherapeutics. - 2009. - Vol. 6. - P. 53-77.
5. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials / N.A. Crossley [et al.] // Journal of Clinical Psychiatry. – 2007. - Vol. 68. N6. – P. 935-940.
6. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis / G.I. Papakostas [et al.] // Journal of Clinical Psychiatry. – 2007. - Vol. 68. N6. – P. 826-831.
7. Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice / V. Castagne [et al.] // Curr. Protoc. Neurosci. - 2011. - S.55. - P.8.10A.1-8.10A.14.
8. Feeling strained? Influence of genetic background on depression-related behavior in mice: a review / L.H. Jacobson // Behav. Genet. - 2007. - Vol. 37. - P. 171-213.
9. Постановление Межпарламентской Ассамблеи государств – участников СНГ 31 октября 2007 г. №29-17 о модельном законе «Об обращении с животными».
10. Надлежащая лабораторная практика. ТКП 125-2008 (02040).
11. Хабриев, Р.У. Руководство по эксперименталь-



- ному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев - Москва, 2005. – 827 с.
12. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? / F. Borsini [et al.] // Psychopharmacology. -1988. – Vol. 94. – P. 147-160.
  13. The tail suspension test: a new method for screening antidepressant drugs / L. Steru [et al.] // Psychopharmacology. - 1985. – Vol. 85. – P. 367–370.
  14. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice / J.F. Cryan [et al.] // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. - 2005. – Vol. 29. – P. 571–625.
  15. Amitriptyline versus the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials / C. Barbui // The British Journal of Psychiatry. - 2001. - Vol. 178. - P. 129-144.
  16. Stahl, S.M. Essential psychopharmacology: the prescribers guide / S.M. Stahl - UK, Cambridge: Cambridge University Press, 2005. – 571 p.
  17. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression. A meta-analysis / M. Bauer // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2009. - Vol. 259. - P. 172–185.
  18. Searching-waiting strategy: a candidate for an evolutionary model of depression? / B. Thierry [et al.] // Behav. Neural. Biol. – 1984. – Vol. 41. – P. 180-189.

*Поступила 03.01.2013 г.*

*Принята в печать 04.03.2013 г.*

#### **Сведения об авторах:**

Гайдук А.В. – аспирант кафедры фармакологии УО «БГМУ»,

Бизунок Н.А. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии УО «БГМУ».

